

Μεταβολικά όρια του αερόβιου έργου

HANS HOPPELER και WEIBEL E.R.

Institute of Anatomy, Bern University, Bern, Switzerland

ABSTRACT

HOPPELER H. και WEIBEL E.R. Μεταβολικά όρια του αερόβιου έργου. Κινησιολογία, Τομ. 2, No 2. σελ. 61-71, 1997. Το αερόβιο έργο περιορίζεται κύρια από την ικανότητα του οργανισμού να οξειδώνει θρεπτικές ουσίες στα μιτοχόνδρια και να παράγει έτσι ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Η παρούσα ανασκόπηση ερευνά τους φυσιολογικούς και μορφολογικούς εκείνους παράγοντες που φαίνεται να προκαλούν τον περιορισμό αυτό της αερόβιας απόδοσης του ανθρώπινου οργανισμού από τη σκοπιά της συγκριτικής φυσιολογίας. Το προσλαμβανόμενο από την ατμόσφαιρα οξυγόνο μεταφέρεται μέσω του αναπνευστικού συστήματος προς το σημείο οξείδωσης στους ενεργούς ιστούς. Στην περίπτωση της άσκησης τα ενεργά μυϊκά κύτταρα είναι αυτά, που, κατά κύριο λόγο, ελέγχουν τις αερόβιες απαιτήσεις, αφού πάνω από το 90% της ενέργειας ξοδεύεται στους σκελετικούς μύες. Η οξειδωτική παραγωγή ενέργειας συμβαίνει στα μιτοχόνδρια. Στα θηλαστικά, δομικά χαρακτηριστικά της μεταφοράς υδατανθράκων και λιπών από το τριχοειδές σύστημα προς το μυϊκό ιστό εμφανίζονται ως περιοριστικός παράγοντας σε υπομέγιστη άσκηση (π.χ. στο 40-50% του VO_2max). Σε ψηλότερες εντάσεις τα ενδοκυτταρικά αποθέματα των υποστρωμάτων πρέπει να χρησιμοποιηθούν για οξείδωση. Εξαιτίας της σημασίας αυτών των ενδοκυτταρικών αποθεμάτων στο αερόβιο έργο, βρίσκουμε μεγάλα αποθέματα ενδομυοκυτταρικών υποστρωμάτων στα «αθλητικά» είδη θηλαστικών, καθώς και στους αθλητές αντοχής. Ο περιορισμός της μεταφοράς υδατανθράκων και λιπών στο επίπεδο του σαρκοπλάσματος, δείχνει πως ο σχεδιασμός της αναπνευστικής τροφοδοσίας από τους πνεύμονες προς τα μυϊκά μιτοχόνδρια αντανακλά τις πρωτογενείς απαιτήσεις σε οξυγόνο. Μελέτες συγκριτικής φυσιολογίας αποδεικνύουν ότι η οξειδωτική ικανότητα του σκελετικού μυϊκού ιστού, άρα και το μέγιστο απαιτούμενο οξυγόνο, ρυθμίζεται μεταβάλλοντας το μιτοχονδριακό περιεχόμενο. Στο επίπεδο της μικροκυκλοφορικής τροφοδοσίας σε οξυγόνο έχει βρεθεί, ότι το τριχοειδές δίκτυο του μυϊκού ιστού προσαρμόζεται στις απαιτήσεις σε οξυγόνο, αλλά και ότι ο όγκος ερυθροκυττάρων στα τριχοειδή παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Η παροχή οξυγόνου από την καρδιά προς τους ιστούς έχει από καιρό αναγνωριστεί ως ένας παράγοντας κλειδί στο σύστημα μεταφοράς του οξυγόνου. Τόσο στους γυμνασμένους όσο και στους αγύμναστους ανθρώπους η μέγιστη καρδιακή παροχή προσδιορίζεται από τον όγκο παλμού και την καρδιακή συχνότητα. Σε κανονικές περιβαλλοντικές συνθήκες, το σύστημα ανταλλαγής των αερίων προσφέρει μικρή μόνο αντίσταση στην παροχή οξυγόνου προς την περιφέρεια, σε γυμνασμένους και αγύμναστους. Εν τούτοις, σε αντίθεση με όλα τα άλλα στάδια του αερόβιου μηχανισμού οι πνεύμονες φαίνεται να έχουν ελάχιστη φαινοτυπική ευπλαστικότητα, τουλάχιστον όσον αφορά την αερόβια προπόνηση. Εξαιτίας αυτής της έλλειψης ευπλαστικότητας, οι πνεύμονες μπορούν τελικά να εξελιχθούν σε περιοριστικό παράγοντα, όταν οι προσαρμόσιμες διεργασίες έχουν μεγιστοποιήσει την παροχή οξυγόνου στα ακόλουθα στάδια του συστήματος: καρδιά, μικροκυκλοφορία και μυϊκά μιτοχόνδρια.

Λέξεις κλειδιά: ΑΠΟΔΟΣΗ, VO_2max , ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ, ΔΟΜΗ, ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ, ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ

Η έννοια της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2max}) ως το αναγνωρίσιμο σημείο σταθεροποίησης της κατανάλωσης οξυγόνου, πέραν του οποίου κάθε αύξηση στην παραγωγή ισχύος δεν προκαλεί και αύξηση του VO_2 , έχει τις ρίζες της στους Hill και Lupton (1923). Η μελέτη αυτή αναγνώριζε την καρδιά ή τους πνεύμονες σαν πιθανούς περιοριστικούς παράγοντες της μεταφοράς του οξυγόνου στους μύες. Η ιδέα ενός μοναδικού παράγοντα, που περιορίζει την τροφοδοσία οξυγόνου, μέσω του αναπνευστικού συστήματος, υπήρξε πολύ δημοφιλής και είχε κυριεύσει την εργοφυσιολογική σκέψη μέχρι πρόσφατα. Έμμεσα οι παλιότεροι εργοφυσιολόγοι θεωρούσαν την καρδιά το σημαντικότερο στάδιο στην αερόβια παραγωγή ενέργειας. Κατά τον Christensen (1931) οι γυμνασμένοι παρουσίασαν πολύ χαμηλότερες καρδιακές συχνότητες σε υπομέγιστο έργο από την ομάδα ελέγχου. Χαρακτήριζε επίσης τον όγκο παλμού, άρα και το μέγεθος της καρδιάς, σημαντικό παράγοντα για την αερόβια απόδοση, αφού οι προπονητικές παρατηρήσεις συνηγορούσαν πως οι γυμνασμένοι μπορούσαν να επιτύχουν την ίδια υπομέγιστη καρδιακή παροχή σε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα. Όταν η κεντρική αιμοδυναμική άρχισε να μετράται εργαστηριακά κατά την άσκηση, διαμορφώθηκε πιο τεκμηριωμένη άποψη, τόσο ως προς την κατανομή της ροής του αίματος όσο και ως προς τις απαραίτητες για τη διάχυση μερικές πιέσεις των αερίων (Bevegard και Shepherd 1967, Holmgren και Astrand 1966). Έγινε τότε γενικά αποδεκτό, ότι η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου συσχετιζόταν σημαντικά με τον όγκο παλμού, τον τελικό διαστολικό όγκο και το μέγεθος της καρδιάς. Τα συμπεράσματα αυτά εξήχθησαν από δύο εργασίες που χρησιμοποίησαν δυσδιάστατες εικόνες ακτίνων-χ (Reindell et al. 1957) και υπέρηχους (Keul et al. 1981). Οι εργασίες αυτές έδειξαν ότι οι κόλποι και οι κοιλίες της καρδιάς είχαν διογκωθεί σε αθλητές ως συνέπεια της αερόβιας προπόνησης. Συνειδητοποιήθηκε μάλιστα πως υπήρχε στενή σχέση μεταξύ καρδιακής τροφοδοσίας σε οξυγόνο (καρδιακή συχνότητα, όγκο παλμού, αρτηριοφλεβική διαφορά, $a-v, O_2$) και του VO_{2max} , καθώς και πως η άσκηση δεν είχε επίδραση επί της μέγιστης καρδιακής συχνότητας και της $a-v$ διαφοράς O_2 (Saltin et al. 1968). Αν λοιπόν η αποδοτικότητα όλων των υπολοίπων σταδίων του αερόβιου μηχανισμού θεωρηθεί μέγιστη, ο κύριος περιοριστικός παράγοντας του VO_{2max} φαίνεται να είναι η καρδιά.

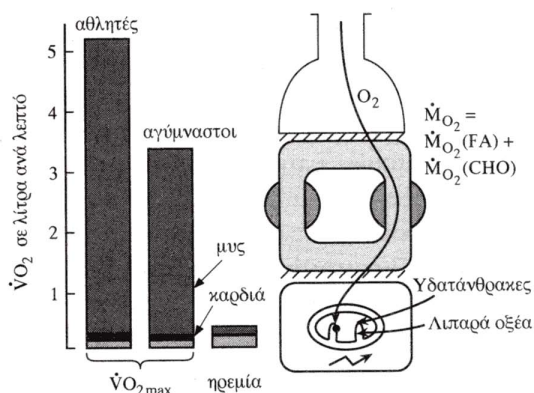
Τη δεκαετία του 1970 μια πληθώρα δεδομένων με θέμα την αξιοσημείωτη μεταβλητότητα της οξειδωτικής ικανότητας των σκελετικών μυών και της ικανότητας τροφοδοσίας των τριχοειδών ως αποτέλεσμα της αερόβιας προπόνησης (Hoppeler et al. 1973, Holloszy και Booth 1970, Saltin και Gollnick 1983), ανέδειξε τη σπουδαιότητα των περιφερειακών παραγόντων στη VO_{2max} . Μια νέα στροφή στη διαμάχη κεντρικών έναντι περιφερειακών ορίων της VO_{2max} δόθηκε με την εργασία του DiPrampo (1985) "Μεταβολικά και κυκλοφορικά όρια της VO_{2max} στα έμβια όντα". Χρησιμοποιώντας ένα απλό αλγεβρικό πρότυπο υπολόγισε την συμμετοχή καθενός κρίκου στην αλυσίδα του αερόβιου μηχανισμού, θεωρώντας τους ως αντιστάσεις σε σειρές ενός ηλεκτρικού κυκλώματος. Με τον τρόπο αυτό έφτασε στο συμπέρασμα ότι σε κανονικές περιβαλλοντικές συνθήκες και κατά τη διάρκεια άσκησης με τα δύο πόδια, περίπου το 75% του VO_{2max} εξαρτάται από το κεντρικό σύστημα μεταφοράς O_2 , ενώ το υπόλοιπο 25% ελέγχεται από την περιφέρεια. Επιπλέον επισήμανε ότι η σημαντικότητα των επιμέρους

σταδίων του συστήματος τροφοδοσίας, μπορεί να επηρεαστεί από εξωγενείς παράγοντες, όπως η υποξία, η άσκηση με μικρές μυϊκές ομάδες κ.λ.π. Από τότε έγινε γενικά αποδεκτό ότι το $\dot{V}O_{2max}$ επηρεάζεται από ενιαίους αλληλεπιδραστικούς παράγοντες όλων των επιμέρους λειτουργιών. "Κανένας μεμονωμένος παράγοντας δεν είναι ο μοναδικός περιοριστικός. Κάθε αλλαγή σε οποιοδήποτε επιμέρους λειτουργία θα αλλοιώσει τη $\dot{V}O_{2max}$ " (Wagner et al. 1997).

Η παρούσα ανασκόπηση διερευνά τον τρόπο με τον οποίο η $\dot{V}O_{2max}$ ελέγχεται από τις δομικές ικανότητες και το λειτουργικό συγχρονισμό σε κάθε σημείο του οξειδωτικού μηχανισμού από τους πνεύμονες μέχρι τα μιτοχόνδρια. Αναλύεται επιπλέον πως επιτυγχάνεται η οξείδωση των υποστρωμάτων στα μιτοχόνδρια και πως ο μεταβολισμός αυτών των υποστρωμάτων υπεισέρχεται στον έλεγχο της $\dot{V}O_{2max}$. Αυτή η ανάλυση πραγματοποιείται λαμβάνοντας υπόψη τη φαινοτυπική προσαρμοστικότητα όλων των επιμέρους λειτουργιών του αερόβιου μηχανισμού ως αποτέλεσμα της προπόνησης. Για να μελετηθεί ένα πολύπλοκο αλληλοεπιδραστικό φυσιολογικό σύστημα, όπως ο αερόβιος μηχανισμός παραγωγής ενέργειας, πρέπει να αναπτυχθεί ένα νοητικό πλαίσιο μέσω του οποίου επιτυγχάνεται μια συστηματική ανάλυση.

Ο σχεδιασμός του Αναπνευστικού Συστήματος

Κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης οι μύες ενός αγύμναστου ανθρώπου καταναλώνουν περίπου 10 φορές περισσότερο οξυγόνο απ' ό τι στην ηρεμία. Στην ίδια περίπτωση ένας καλογυμνασμένος αθλητής μπορεί να αυξήσει την κατανάλωση O_2 έως και 20 φορές, επιτυγχάνοντας έτσι μέγιστη αερόβια ικανότητα (Σχ. 1).



Σχήμα 1. Πρότυπο του αερόβιου μηχανισμού που παρουσιάζει τα δίκτυα τροφοδοσίας οξυγόνου και υποστρωμάτων προς τα μιτοχόνδρια. Τα ιστογράμματα στα αριστερά δείχνουν την κατανομή της $\dot{V}O_2$ στους μύες, την καρδιά και άλλους ιστούς κατά την ηρεμία και κατά την άσκηση στο $\dot{V}O_2$ σε αγύμναστους και γυμνασμένους ανθρώπους (από τους Weibel et al. 1991)

Και στις δύο περιπτώσεις, η αύξηση της κατανάλωσης O_2 συνοδεύεται από αύξηση της καρδιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας, καθώς και από αύξηση του πνευμονικού αερισμού και της αναπνευστικής συχνότητας. Η πρόσληψη O_2 από τους πνεύμονες και η μεταφορά O_2 από την κυκλοφορία του αίματος πρέπει να αντιστοιχεί στην κατανάλωση O_2 στα μιτοχόνδρια των ενεργών μυών. Παράλληλα η τροφοδοσία των ενεργειακών υποστρωμάτων

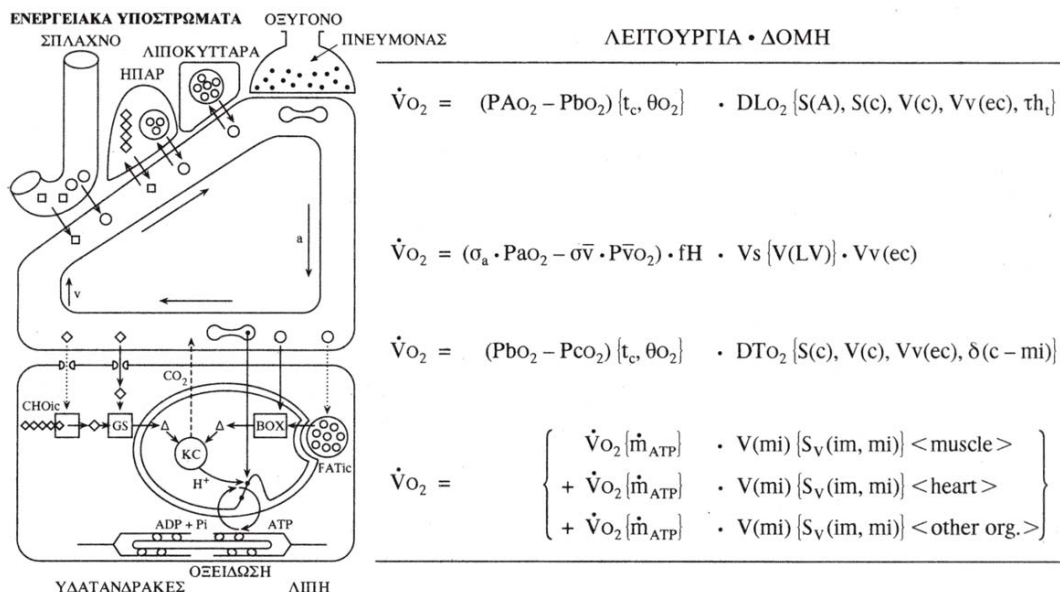
πρέπει να είναι αντίστοιχη της οξειδωσης. Τα βασικά χαρακτηριστικά αυτού του συστήματος είναι:

1. Η αναπνοή είναι μια ενιαία λειτουργία που συμπεριλαμβάνει τη συντονισμένη δράση όλων των στοιχείων που απαρτίζουν τον οξειδωτικό μηχανισμό, από τους πνεύμονες μέχρι τα οξειδωτικά ένζυμα στα μιτοχόνδρια.
2. Η αναπνοή είναι μια ρυθμιζόμενη διαδικασία συγχρονισμένη με τις στιγμιαίες απαιτήσεις του αερόβιου μεταβολισμού. Η αύξηση της κατανάλωσης μυϊκού ATP αυξάνει ανάλογα και τις ανάγκες σε O_2 απαιτώντας το συγχρονισμό των διαφόρων επιμέρους λειτουργιών μεταφοράς O_2 και υποστρωμάτων.
3. Η αναπνοή στα θηλαστικά είναι μια πεπερασμένη λειτουργία. Η κατανάλωση O_2 μπορεί να αυξηθεί μέχρι ενός ορίου, πέραν του οποίου οι πρόσθετες ενεργειακές απαιτήσεις πρέπει να καλυφθούν από τις αναερόβιες διεργασίες. Το όριο αυτό είναι ιδιαίτερο χαρακτηριστικό κάθε ατόμου, είναι υψηλότερο στους αθλητές απ' ό,τι στους αγύμναστους και δύναται, μέχρι ενός σημείου, να αυξηθεί με την προπόνηση.

Ποιος μηχανισμός θέτει τα όρια του αερόβιου μεταβολισμού

Για να δοθεί απάντηση στο ερώτημα ποιος μηχανισμός θέτει τα όρια του αερόβιου μεταβολισμού, πρέπει να λάβουμε υπόψη ολόκληρο το δίκτυο O_2 από το σημείο πρόσληψης στους πνεύμονες μέχρι τα μιτοχόνδρια (Σχ. 2), καθώς και τα δίκτυα των ενεργειακών υποστρωμάτων από την πεπτική πρόσληψη μέχρι την οξειδωση στα μιτοχόνδρια. Το δίκτυο του O_2 είναι απλό. ακολουθεί μια μοναδική οδό χωρίς παρακλάδια. Μετά τη χρήση των μικρών αποθεμάτων O_2 στη μυογλομίνη, οι ρυθμοί τροφοδοσίας όλων των σταδίων είναι ίσοι.

Τα δίκτυα των υποστρωμάτων είναι πιο σύνθετα. Τόσο το δίκτυο των υδατανθράκων όσο και το δίκτυο των λιπών, διακλαδίζονται σχηματίζοντας τέσσερα παράλληλα δίκτυα που συγκλίνουν, στα μιτοχόνδρια. Οι πρωτεΐνες μπορούν να αγνοηθούν, γιατί στα επαρκώς τρεφόμενα άτομα η συμμετοχή τους στον αερόβιο μεταβολισμό είναι ελάχιστη. Κατά την άσκηση, όταν οι ρυθμοί της οξειδωσης των υποστρωμάτων μεγιστοποιούνται, η αιμάτωση της πεπτικής οδού μειώνεται και οι ρυθμοί πρόσληψης θρεπτικών ουσιών ελαχιστοποιούνται. Στο σημείο αυτό, τα ενεργειακά αποθέματα εφοδιάζουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Εκτός των μυών, υποστρωμικά αποθέματα του οργανισμού εντοπίζονται στο ήπαρ και στον υποδόριο ιστό. Μέσα στα μυϊκά κύτταρα οι υδατάνθρακες αποθηκεύονται ως κόκκοι γλυκογόνου και τα λιπαρά οξέα ως σταγονίδια λιπιδίων. Θα πρέπει να περιγράψουμε τη σημασία των παράλληλων υποστρωμικών δικτύων σαν συνάρτηση της έντασης και διάρκειας της άσκησης. Στόχος είναι να ξεκαθαριστεί, αν κάποιο από τα στάδια στο δίκτυο του O_2 ή των υποστρωμάτων είναι ο κύριος περιοριστικός παράγοντας του αερόβιου μεταβολισμού, ή αν η απόδοση του καθενός από τα επιμέρους στάδια συγχρονίζονται μεταξύ τους. Είναι επίσης ενδιαφέρον να διερευνηθεί αν οι περιοριστικοί παράγοντες είναι κύρια δομικοί ή λειτουργικοί.



Σχήμα 2. Πρότυπο του αναπνευστικού συστήματος διευρυμένο για να συμπεριλάβει τα δίκτυα μεταφοράς οξυγόνου και υποστρωμάτων. Οι εξισώσεις στα δεξιά εκφράζουν το ρυθμό ροής του οξυγόνου (\dot{V}_{O_2}) σαν αποτέλεσμα λειτουργικών και δομικών παραμέτρων, που απεικονίζονται με έντονα γράμματα. Εντός των αγκυλών παραθέτονται παράγοντες που επιηρεάζουν αυτές τις παραμέτρους. Οι λειτουργικοί παράμετροι περιλαμβάνουν: α) τη μερική πίεση O_2 (PO_2), β) τους σχετικούς με τον αιματοκρίτη συντελεστές χωρητικότητας O_2 (σ), η οποία εξαρτάται από την αποδέσμευση O_2 -αιμοσφαιρίνης, γ) το ρυθμό δέσμευσης του O_2 (θ), δ) την καρδιακή συχνότητα (f_H), ε) το χρόνο διέλευσης στα τριχοειδή (t_c) και στ) το ρυθμό της μιτοχονδριακής κατανάλωσης O_2 σε συνάρτηση της επανασύνθεσης ATP ($\dot{V}_{O_2}(mATP)$). Οι δομικοί παράμετροι περιλαμβάνουν: α) την αγωγιμότητα διάχυσης (D) της ανταλλαγής αερίων στους πνεύμονες και τους ιστούς, η οποία εξαρτάται από την επιφάνεια ανταλλαγής των κυψελίδων [$S(A)$] και των τριχοειδών [$S(c)$], β) τον όγκο των τριχοειδών ($V(c)$) γ) τον αιματοκρίτη [$Vv(ec)$], δ) το αρμονικό πάχος των τοιχωμάτων [$\delta(c-mi)$], ε) την απόσταση διάχυσης μεταξύ τριχοειδών και μιτοχονδρίων [$\delta(c-mi)$] και στ) τον όγκο των μιτοχονδρίων ($V(mi)$) με την πυκνότητα επιφάνειας της εσωτερικής μεμβράνης [$Sv(im, mi)$].

Δομικοί περιοριστικοί παράγοντες του \dot{V}_{O_2max}

Διάφοροι δομικής υφής παράγοντες παρεμβαίνουν σε όλα τα επίπεδα του αερόβιου μεταβολισμού. Για παράδειγμα, το πρότυπο προβλέπει ότι: α) η ικανότητα ανταλλαγής αερίων (DLO_2) εξαρτάται από τη διαθέσιμη επιφάνεια ανταλλαγής αερίων μεταξύ του αέρα και του αίματος, β) ο όγκος παλμού (V_s) καθορίζεται από το μέγεθος των κοιλιών της καρδιάς, γ) η ικανότητα του αίματος για μεταφορά O_2 καθορίζεται από τον όγκο των ερυθροκυττάρων ($Vv(ec)$) και δ) η ικανότητα των κυττάρων για οξειδωτική φωσφορυλίωση σχετίζεται με τον όγκο των μιτοχονδρίων [$V(mt)$] (Σχ. 2).

Οι δομικοί παράμετροι δε ρυθμίζονται ούτε μεταβάλλονται σε μικρό χρονικό διάστημα, γιατί αυτό προϋποθέτει μορφογενετικές διεργασίες. Η δομή μπορεί να μεταβληθεί μόνο ως απάντηση σε χρόνιες τροποποιημένες απαιτήσεις. Αυτή η ρύθμιση συνεπάγεται δραστηριοποίηση μεταγραφής των δομικών γονιδίων (Puntschart et al. 1995). Είναι γνωστό πως κατά την άσκηση η καρδιακή παροχή ρυθμίζεται άμεσα, αυξάνοντας έως μια μέγιστη τιμή την καρδιακή συχνότητα (f_H) και διατηρώντας τον όγκο παλμού σχεδόν αμετάβλητο. Αντίθετα, η συστηματική προπόνηση έχει ως συνέπεια την αύξηση του μεγέθους της καρδιάς και την αύξηση της μέγιστης καρδιακής

παροχής, λόγω υψηλότερου όγκου παλμού στην ίδια μέγιστη καρδιακή συχνότητα. Συμπεραίνεται λοιπόν, ότι οι δομικές παράμετροι θέτουν τα όρια μέσα στα οποία οι λειτουργικές παράμετροι ρυθμίζουν την τροφοδοσία του οξυγόνου και των υποστρωμάτων, ανάλογα με τις στιγμιαίες απαιτήσεις του οργανισμού. Σημειωτέον, ότι ο πραγματικός δομικός περιοριστικός παράγοντας είναι η καρδιακή συχνότητα, η οποία έχει μια προκαθορισμένη μέγιστη τιμή, ενώ ο όγκος παλμού μπορεί να αυξηθεί με την προπόνηση. Συνεπώς, τα όρια του αερόβιου μεταβολισμού καθορίζονται τόσο από δομικούς όσο και από λειτουργικούς παράγοντες.

Τα μυϊκά μιτοχόνδρια καθορίζουν τις απαιτήσεις σε οξυγόνο

Ως δίποδα όντα οι άνθρωποι, υπό κανονικές συνθήκες, φτάνουν στη $\dot{V}O_2\max$ ασκούμενοι χωρίς απαραίτητα τη συμμετοχή όλων των μυών τους. Κατά συνέπεια, ο όγκος μιτοχονδρίων [$\dot{V}O_2(mt)$] των ανθρώπων είναι περίπου το μισό από αυτό που έχει μετρηθεί στα ζώα (Σχ. 3). Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η οξειδωτική ικανότητα των ανθρώπων υπερέχει κατά πολύ της ικανότητας του καρδιοκυκλοφορικού συστήματος να μεταφέρει το οξυγόνο στην περιφέρεια (Gollnick και Saltin 1982). Εν τούτοις, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι στους ανθρώπους η καρδιοκυκλοφορική αντλία μπορεί στιγμιαία να προσεγγίσει μόνο ένα τμήμα της συνολικής περιφερειακής οξειδωτικής ικανότητας και ότι σε αυτό το ενεργό τμήμα της συνολικής μυϊκής μάζας τα μιτοχόνδρια επεξεργάζονται το οξυγόνο και τα υποστρώματα με τον ίδιο ρυθμό με αυτόν που παρατηρείται στα ζώα, δηλαδή μεταξύ των 4 και 5 $mLO_2 \cdot mL^{-1} \cdot \min^{-1}$. Αυτή η ικανότητα των ανθρώπων να κατεθούν τη ροή του αίματος προς ένα υποσύνολο των μυών τους, αυξάνει τον κατάλογο αερόβιων "αποστολών". Είναι αξιοσημείωτο ότι οι αγύμναστοι άνθρωποι δεν μπορούν να φτάσουν το πραγματικό $\dot{V}O_2\max$ όταν εκτελούν ασκήσεις μόνο με χέρια (Rosler et al. 1985). Γενικά, στους αγύμναστους ανθρώπους, μετράμε λίγο χαμηλότερη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου κατά την ποδηλάτηση σε σύγκριση με το τρέξιμο. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι η ποδηλάτηση δραστηριοποιεί μικρότερη μυϊκή μάζα από ό,τι το τρέξιμο. Αυτή η διαφορά όμως εξαλείφεται όταν οι δοκιμαζόμενοι είναι γυμνασμένοι ποδηλάτες, οι οποίοι επιτυγχάνουν υψηλότερη $\dot{V}O_2\max$ στο κυκλοεργόμετρο απ' ό,τι στο δαπεδοεργόμετρο (Chatterjee και Chakravarti, 1986). Η εξειδικευμένη προπόνηση τους έχει, πιθανά, αυξήσει το περιεχόμενο των μιτοχονδρίων στους μύες εκείνους που δραστηριοποιούνται κατά την ποδηλασία, σε τέτοιο σημείο, που η αερόβια απόδοση τους ξεπερνά αυτή που μπορούν να επιτύχουν στο δαπεδοεργόμετρο, όπου χρησιμοποιούν μεγαλύτερη μυϊκή μάζα. Στο σημείο αυτό πρέπει επίσης να σημειωθεί, ότι η προπόνηση αντοχής επιδρά όχι μόνο επί των γυμναζόμενων μυών, αυξάνοντας σημαντικά το μιτοχονδριακό τους περιεχόμενο, αλλά επηρεάζει και τους υπόλοιπους μύες (Rosler et al. 1985). Μετρώντας το μιτοχονδριακό περιεχόμενο και το μέγεθος των μυϊκών ινών των δελτοειδών κατά τη διάρκεια προπόνησης 6-εβδομάδων με πόδια, παρατηρήθηκε ότι, τόσο η πυκνότητα όγκου των μιτοχονδρίων όσο το μέγεθος των μυϊκών ινών μειώθηκε σημαντικά.

Από την άλλη μεριά, αυτό το είδος πειραμάτων σε ανθρώπους έχει το μειονέκτημα της περιορισμένης δειγματοληψίας μικρού μόνο αριθμού μυών με

μικροβιοψίες, ενώ αγνοείται το εύρος συμμετοχής αυτών των μυών στην αερόβια άσκηση. Τα δεδομένα από εργασίες με ζώα δεν παρέχουν ξεκάθαρες απαντήσεις για το πώς ρυθμίζεται η επιγενετική ευπλαστικότητα των μυϊκών μιτοχονδρίων στους ζώντες οργανισμούς γενικότερα (Hoppeller et al. 1995). Οι μεταβολές της $\dot{V}O_2\max$ που προκαλούνται από την προπόνηση, είναι πολύ μικρές για αξιόλογη συστηματική ανάλυση του αερόβιου μεταβολισμού (ακόμα και στο επίπεδο των μιτοχονδρίων). Τα διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα συμφωνούν με την ιδέα ότι στα μιτοχόνδρια συμβαίνουν σχετικά μικρές αλλαγές, που διευκολύνουν τις αντίστοιχες μυϊκές ομάδες να αποδώσουν ένα συγκεκριμένο έργο.

Τροφοδοσία υποστρωμάτων: από τα κυτταρικά αποθέματα στα μιτοχόνδρια

Σε μέγιστες προσπάθειες, τα υποστρώματα πρέπει να μεταφερθούν στα μιτοχόνδρια με τέτοιο ρυθμό, ώστε να τροφοδοτηθεί επαρκώς η οξειδωτική φωσφοριλίωση. Η οξείδωση 1 mole γλυκόζης καταναλώνει 6 moles οξυγόνο και 1 mole λίπους καταναλώνει 23 moles οξυγόνο. Όπως έχει αποδειχτεί, οι υδατάνθρακες και τα λίπη του αίματος μπορούν να καλύψουν ένα μέρος των συνολικών απαιτήσεων των μιτοχονδρίων στους ενεργούς μύες (Weber et al. 1996α, Weber et al. 1996β). Τόσο η μεταφορά των υδατανθράκων όσο και αυτή των λιπών στα μυϊκά κύτταρα φαίνεται να μεγιστοποιείται σε σχετικά χαμηλές ασκησιακές εντάσεις, που αντιστοιχούν στο 40% περίπου του $\dot{V}O_2\max$ και δεν μπορούν να ρυθμιστούν περισσότερο για ψηλότερες εντάσεις. Σ' αυτή την περίπτωση, η τροφοδοσία των μιτοχονδρίων εξαρτάται από τα ενδοκυτταρικά αποθέματα (Romijn et al. 1993). Έχει παρατηρηθεί ότι σε προσπάθειες γύρω στο 80% της $\dot{V}O_2\max$ η τροφοδοσία της μιτοχονδριακής οξείδωσης στηρίζεται κύρια στους κόκκους γλυκογόνου και τα σταγονίδια λιπιδίων, που βρίσκονται αποθηκευμένα στο εσωτερικό των μυϊκών κυττάρων, ενώ μόνο 20-30% της τροφοδοσίας παρέχεται από τα τριχοειδή. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι αυτό προέρχεται από περιορισμό της υποστρωμικής τροφοδοσίας μέσω των τριχοειδών, με σημαντικότερο εμπόδιο το σαρκόπλασμα (Vock et al. 1996).

Ποια λοιπόν είναι τα δομικά χαρακτηριστικά που καθορίζουν τους υποστρωμικούς ενδοκυτταρικούς μηχανισμούς; Όλα τα σταγονίδια λιπιδίων βρίσκονται σε άμεση επαφή με την έξω-μιτοχονδριακή μεμβράνη (Vock et al. 1996). Σχηματίζουν ένα σφιχτό δεσμό που συχνά παρουσιάζεται σαν ένα κοίλωμα στα μιτοχόνδρια. Φαίνεται ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μεταφέρονται κατά μήκος της μιτοχονδριακής μεμβράνης σε αυτές τις ειδικές περιοχές επαφής, όπου τους επιτρέπεται να παρακάμπτουν τα προβλήματα που σχετίζονται με τη χαμηλή τους διαλυτότητα στο κυτταρόπλασμα. Η μέγιστη ροή μέσω της κυτταροπλασματικής οδού επιτυγχάνεται σε χαμηλές εντάσεις και μπορεί να καλύψει, στην καλύτερη περίπτωση, περίπου το 20% της τροφοδοσίας που απαιτείται στη $\dot{V}O_2\max$. Από αυτό συμπεραίνεται ότι η τροφοδοσία των μιτοχονδρίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα εξαρτάται ουσιαστικά από τα σταγονίδια λιπιδίων.

Η σημασία των ενδοκυτταρικών αποθεμάτων των λιπών στην αερόβια απόδοση είναι παλιά υπόθεση. Ήδη το 1973 (Hoppeller et al. 1973) είχε παρατηρηθεί πως οι αθλητές αντοχής είχαν σημαντικά περισσότερα

υποστρωμικά αποθέματα σαν σταγονίδια λιπιδίων στους μύς τους. Αργότερα βρέθηκε πως αερόβια προπόνηση 6 εβδομάδων ήταν αρκετή για να προκαλέσει αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης λιπιδίων της τάξης του 2 από 0.5% έως 1% του όγκου των μυϊκών ινών. Προπονημένοι ποδηλάτες ή δρομείς μεγάλων αποστάσεων μπορεί να έχουν ακόμα μεγαλύτερα αποθέματα λιπιδίων στους γυμνασμένους μύς τους (Hoppeler 1986). Επίσης, όπως παρατηρήθηκε το 1976, τα αποθέματα λιπιδίων (και γλυκογόνου) σχεδόν εξαντλήθηκαν τελείως μετά από δρόμο 100 Km (Oberholzer et al. 1976, Kayar et al. 1986) αποδεικνύοντας ότι τα ενδοκυτταρικά σταγονίδια λιπιδίων αντιπροσωπεύουν τη μεταβολίσιμη μορφή των υποστρωματικών αποθεμάτων στον μυϊκό ιστό. Σε περιπτώσεις που ο μεταβολισμός των λιπαρών οξέων ελαττώνεται, όπως στους κατοίκους περιοχών σε υψόμετρο, βρίσκουμε σημαντικά μειωμένα ενδοκυτταρικά αποθέματα (Desplanches et al. 1996).

Μια πρόσθετη παρατήρηση, πιθανά σχετική με την κατανόηση της οξειδωσης των λιπιδίων στους σκελετικούς μύς, έχει να κάνει με την κατανομή των μιτοχονδρίων στο εσωτερικό των μυϊκών κυττάρων. Ενώ ένας μεγάλος αριθμός μιτοχονδρίων βρίσκεται διάσπαρτος ανάμεσα στα μυοϊνίδια, υπάρχει ένας μικρότερος πληθυσμός μιτοχονδρίων, που βρέθηκαν συσσωρευμένα κάτω από το σαρκόπλασμα κοντά στα τριχοειδή (υποσαρκοπλασματικά μιτοχόνδρια). Η θέση αυτών των μιτοχονδρίων τα φέρνει κοντά στην κυκλοφορική τροφοδοσία τόσο του οξυγόνου όσο και των υποστρωμάτων. Όπως έχει αποδειχτεί με μαθηματικά πρότυπα, η μιτοχονδριακή κατανομή στο εσωτερικό των μυϊκών κυττάρων δε φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διάχυση του οξυγόνου, γιατί ο συντελεστής διάχυσης του οξυγόνου στα μυϊκά κύτταρα είναι ψηλός και εξαρτάται από τη συγκέντρωση της μυογλομπίνης (Conley και Jones 1996). Σαν συνέπεια της θέσης τους κάτω από το σαρκόπλασμα τα προβλήματα της μεταφοράς υποστρωμάτων στο κυτταρόπλασμα ελαχιστοποιούνται στα υποσαρκοπλασματικά μιτοχόνδρια, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η θέση τους φέρνει αυτά τα μιτοχόνδρια σε πλεονεκτική θέση ως προς τα οξειδωσιμα λιπίδια που προμηθεύονται από το τριχοειδές δίκτυο (για ανασκόπηση της μεταφοράς των λιπιδίων στα μιτοχόνδρια βλέπε Van der Vusse και Reneman 1996). Η θεωρία μιας επιλεκτικής οξειδωσης των λιπιδίων του αίματος από τα υποσαρκοπλασματικά μιτοχόνδρια στηρίζεται από την εμπειριστατωμένη ένδειξη, ότι η σχετική αύξηση των υποσαρκοπλασματικών έναντι των ενδομυοϊνιδιακών μιτοχονδρίων με την αερόβια προπόνηση είναι μεγαλύτερη (Hoppeler et al. 1985). Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να ερμηνευθούν σαν ένδειξη μιας γενικής στροφής προς τη σημασία του μεταβολισμού των λιπών, ο οποίος έχει δύο δομικά χαρακτηριστικά: α) την αύξηση των αποθεμάτων ευνοώντας το μεταβολισμό των λιπιδίων των ενδομυοϊνιδιακών μιτοχονδρίων και β) τη σημαντική αύξηση των υποσαρκοπλασματικών μιτοχονδρίων ευνοώντας το μεταβολισμό των λιπιδίων που έρχονται από την κυκλοφορία.

Σήμερα δεν έχει ξεκαθαριστεί τι καταπνίγει την οξειδωση της τριγλυκερόλης στους ασκούμενους μύες. Είναι η μεταφορά των λιπαρών οξέων στο μιτοχονδριακό δίκτυο ή είναι η β-οξειδωση; Αντίθετα, ο ρυθμός με τον οποίο τα αποθέματα γλυκογόνου προμηθεύουν πυροσταφυλικό οξύ στον κύκλο του Krebs δεν περιορίζεται. Μπορούν να τροφοδοτήσουν όχι μόνο την οξειδωση στα μιτοχόνδρια, αλλά επιπλέον και την αναερόβια γλυκόλυση.

Ξεκάθαρα λοιπόν, η οξειδωση στα μιτοχόνδρια δεν περιορίζεται από την τροφοδοσία των καυσίμων αλλά κύρια από την τροφοδοσία του οξυγόνου από τα τριχοειδή ή από τον αριθμό των μιτοχονδρίων που μπορούν να εκτελέσουν οξειδωτική φωσφορυλίωση.

Μεταφορά οξυγόνου και υποστρώματων από την καρδιά

Το οξυγόνο και τα υποστρώματα μεταφέρονται από τα τριχοειδή αγγεία των πνευμόνων στα τριχοειδή αγγεία των μυών μέσω της κυκλοφορίας. Η μεταφορά του οξυγόνου εξαρτάται από τις ιδιότητες της καρδιάς ως αντλία και από αυτές του αίματος ως μεταφορέας και που οι δύο διαφοροποιούνται για να ανταπεξέλθουν σε διαφορετικές απαιτήσεις. Η ροή του αίματος μπορεί να περιγραφεί ως το αποτέλεσμα της μέγιστης καρδιακής παροχής (Q_{\max}/M_b) επί τη διαφορά συγκέντρωσης αρτηριοφλεβικού οξυγόνου (CaO_2-CvO_2):

$$VO_2\max /M_b = (Q_{\max}/M_b) \cdot (CaO_2-CvO_2) \quad [1]$$

όπου M_b αντιπροσωπεύει τη σωματική μάζα. Το μέγεθος της καρδιάς, σχετικός με την αντλία δομικός προάγοντας, καθορίζει το ποσό του αίματος που εκτοξεύεται σε κάθε καρδιακή συστολή, δηλαδή τον όγκο παλμού (V_s). Η ροή του αίματος σε αυτό το στάδιο είναι το αποτέλεσμα του V_s/M_b και ενός λειτουργικού παράγοντα, τη μέγιστη συχνότητα συστολής της αντλίας (f_H):

$$Q_{\max}/M_b = f_H \cdot V_s/M_b \quad [2]$$

Η CaO_2-CvO_2 θα εξαρτηθεί με τη σειρά της από ένα δεύτερο λειτουργικό παράγοντα, το ποσό της αιμοσφαιρίνης ή των ερυθροκυττάρων στο αίμα.

Το μέγεθος της καρδιάς σε έναν αγύμναστο άνθρωπο είναι της τάξης των 10mL/Kg· M_b . Συγκριτικά λοιπόν φαίνεται ότι οι άνθρωποι ανήκουν στη κατηγορία των "καθιστικών" θηλαστικών. Οι Keul et al. (1982) μέτρησαν το μέγεθος της καρδιάς πολλών αθλητών υψηλού επιπέδου διαφορετικών αθλημάτων. Από τις μετρήσεις αυτές φαίνεται ότι το μέγεθος της καρδιάς είναι μεγαλύτερο σε αθλητές αγωνισμάτων αντοχής. Με βάση τις μετρήσεις με υπέρηχους και ραδιογραφία, το μέγεθος της καρδιάς αυτών των αθλητών μπορεί να φτάσει και δύο φορές μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρείται σε αγύμναστους ανθρώπους (Keul et al. 1982). Ο κυριότερος καθοριστικός παράγοντας του μεγέθους της καρδιάς φαίνεται να είναι ο συνολικός χρόνος αερόβιας προπόνησης.

Η βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας στους αθλητές δεν καθορίζεται απλά και μόνο από το μέγεθος της καρδιάς τους. Οι αθλητές, έχει δείχθει να μπορούν, αυξανόμενης της καρδιακής συχνότητας, να αυξήσουν περισσότερο τον όγκο παλμού (+35%) από ό,τι οι αγύμναστοι (+5%). Επίσης, μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, μείωση του μεταφορτίου και αύξηση της καρδιακής αποτελεσματικότητας συμβάλλουν στη μείωση των καρδιακών απαιτήσεων για οξυγόνο σε συγκεκριμένη καρδιακή συχνότητα (Heiss et al. 1976). Το ερέθισμα για την καρδιακή ανάπτυξη φαίνεται να σχετίζεται με την επιτάχυνση της διαστολικής πλήρωσης και με την αύξηση του όγκου παλμού. Τα δύο αυτά είναι συνέπεια ελαχιστοποίησης της συμπαθοαδρενεργικής δραστηριότητας (Keul et al. 1982).

Όπως προαναφέρθηκε, ο συστηματικός αιματοκρίτης παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της μεταφοράς του οξυγόνου. Η παρατήρηση πως το $\dot{V}O_2\max$ μειώνεται με την αναιμία και πως δύναται να βελτιωθεί με την ερυθροκυταιμία αποτελεί το βασικό επιχείρημα υποστήριξης του καρδιακού περιορισμού του $\dot{V}O_2\max$. Οι Lindstedt et al. (1988) όμως έδειξαν ότι αυτή η αιτιολόγηση είναι λανθασμένη και ότι, όπως είχε αποδειχτεί και παλαιότερα, τα όρια του αερόβιου έργου είναι κατανομημένα σε ολόκληρο το οξειδωτικό δίκτυο με την καρδιά να αποτελεί το βασικό παίκτη κατά την άσκηση μεγάλων μυϊκών ομάδων σε νορμοξία. Όμως η ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας δεν είναι αρκετή. Ένας μεγάλος αριθμός ερευνητικών δεδομένων δείχνει ότι πολύ ψηλές τιμές $\dot{V}O_2\max$ (>80 mL/min·Kg) παρατηρούνται μόνο σε εξεταζόμενους που έχουν υψηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (>15.5 g/100mL).

Διάχυση οξυγόνου στους πνεύμονες

Στους ανθρώπους, οι πνεύμονες θεωρούνται πως προβάλλουν ελάχιστη αντίσταση στην παροχή οξυγόνου προς την περιφέρεια (DiPrampo 1985). Στη συγκριτική φυσιολογία η πνευμονική ανταλλαγή αερίων έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών και οι γενικές αρχές σχεδιασμού, που ξεπήδησαν από τις αναλύσεις, είναι χρήσιμες για την κατανόηση της λειτουργίας αυτής στον άνθρωπο. Η μεταφορά του O_2 στους πνεύμονες από τον αέρα προς στο αίμα επιτυγχάνεται με διάχυση. Ο ρυθμός ροής O_2 καθορίζεται από το αποτέλεσμα της διαφοράς στη μερική πίεση σαν κινητήρια δύναμη και την αγωγιμότητα του συστήματος ανταλλαγής (Bohr 1909), έτσι ώστε:

$$\dot{V}O_2 = DLO_2 \cdot (PAO_2 - PbO_2) \quad [3]$$

Η διαφορά μερικής πίεσης μεταξύ του κυψελιδικού αέρα (PAO_2) και του αίματος (PbO_2) στα τριχοειδή είναι μια λειτουργική μεταβλητή που εξαρτάται από α) την αερίωση των κυψελίδων μέσω των αναπνευστικών οδών και β) την πυκνότητα του τριχοειδούς δικτύου. Σε αντίθεση, η αγωγιμότητα της διάχυσης του O_2 , η ικανότητα διάχυσης (DLO_2) καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τους κάτωθι δομικούς παράγοντες: την κυψελιδική και τριχοειδή επιφάνεια [$S(A)$ και $S(c)$], το μέσο πάχος τοιχώματος τόσο του ιστού όσο και της στρώσης του πλάσματος που διαχωρίζει τα ερυθροκύτταρα από το ενδοθύλιο (thb) και τον όγκο αίματος στα τριχοειδή [$V(c)$].

Οι άνθρωποι έχουν μια πνευμονική δομή τυπική για σχετικά μεγάλα θηλαστικά και παραμένει άγνωστο αν οι αθλητές έχουν μεγαλύτερη ικανότητα πνευμονικής διάχυσης. Η κατάσταση ανάμεσα στους ασκούμενους ανθρώπους, γυμνασμένους και αγύμναστους, είναι παρόμοια με αυτή ανάμεσα στα αθλητικά και μη-αθλητικά είδη ζώων. Σε γενικές γραμμές υπάρχει περισσότερος δομικός πλεονασμός στους αγύμναστους παρά στους γυμνασμένους. Ένα "βασικό" πρόβλημα με το πνευμονικό σύστημα ανταλλαγής αερίων είναι ότι αποτυγχάνει να προσαρμοστεί στην αερόβια προπόνηση, αντίθετα από τους υπόλοιπους καθοριστικούς παράγοντες της συστηματικής ροής οξυγόνου του αναπνευστικού συστήματος. Στους ανθρώπους και στα ζώα υπάρχουν ενδείξεις ως προς την δομική ευπλαστικότητα των πνευμόνων σε χρόνια υποξία και μετά από σοβαρή απώλεια ιστού από

πνευμονοκτομή (Hsia et al. 1994), αλλά όχι με την αερόβια άσκηση (Hoppele et al. 1995, Dempsey et al. 1977, Dempsey και Johnson 1992). Η παρατήρηση ότι μερικοί πολύ γυμνασμένοι αθλητές αντοχής μπορεί να παρουσιάσουν αρτηριακή υποξία (δηλαδή $PaO_2=75\text{mmHg}$) και μειωμένο κορεσμό αιμοσφαιρίνης (δηλαδή $SaO_2=85-93\%$) κατά τη μέγιστη άσκηση σε συνθήκες νορμοξίας, οδηγεί στο συμπέρασμα πως στους αερόβια προπονημένους ανθρώπους το αναπνευστικό σύστημα δύναται να αποτελέσει σημαντικό περιοριστικό παράγοντα για την παροχή οξυγόνου προς την περιφέρεια. Κάποιος θα μπορούσε λοιπόν να υποθέσει πως ένας αθλητής αντοχής έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την περιφερειακή ικανότητα κατανάλωσης O_2 έως ένα ορισμένο σημείο, που καθορίζεται από τη μέγιστη ικανότητα πρόσληψης οξυγόνου του αναπνευστικού συστήματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- BEVEGARD B.S. and SHEPHERD J.T. Regulation of the circulation during exercise in man. *Physiol. Rev.* 47:178-213, 1967.
- CHATTERJEE S. and CHAKRAVARTI B. Comparative study of maximum aerobic capacity by three ergometries in untrained college women. *Jap. J. Physiol.* 36:151-162, 1986.
- CHRISTENSEN E.H. Beiträge zur Physiologie schwere körperlicher Arbeit. IV. Mitteilung: die Pulsfrequenz während und unmittelbar nach schwerer körperlicher Arbeit. *Arbeits-Physiologie* 4:453-469, 1931.
- CONLEY K.E. and JONES D. Myoglobin content and oxygen diffusion: Model analysis of horse and steer muscle. *Am. J. Physiol.* 271:C2027-C2036, 1996.
- DEMPSEY J.A. GLEDHILL N., REDDAN W.G., FORSTER H.V., HANSON P.G. and CLAREMONT A.D. Pulmonary adaptation to exercise: Effects of exercise type and duration, chronic hypoxia and physical training. *Annals N.Y. Acad. Sci.* 301:243-261, 1977.
- DEMPSEY J.A. and JOHNSON B.D. Demand vs capacity in the healthy pulmonary system. *Schweiz. Ztschr. Sportmed.* 40:55-64, 1992.
- DESPLANCHES D., HOPPELE H., TUSCHER L., MAYET M.H., SPIELVOGEL H., FERRETTI G., KAYSER B., LEUENBERGER M., GRÜNENFELDER A. and FAVIER R. Muscle tissue adaptation of high-altitude natives to training in chronic hypoxia or acute normoxia. *J. Appl. Physiol.* 81:1946-1951, 1996.
- DIPRAMPERO P.E. Metabolic and circulatory limitations to $VO_{2\text{max}}$ at the whole animal level. *J. Exp. Biol.* 115:319-332, 1985.
- GOLLNICK P.D. and SALTIN B. Significance of skeletal oxidative enzyme enhancement with endurance training. *Clin. Physiol.* 2:1-12, 1982.
- HEISS H.W., BARMAYER J., WINK K., HELL G., CERNY F.J., KREUL J. and REINDELL H. Studies on the regulation of myocardial blood flow in man. I.: Training effects on blood flow and metabolism of the healthy heart at rest and during standardized heavy exercise. *Basic Res. Cardiol.* 71:658, 1976.
- HILL A.V. and LUPTON H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Q. J. Med.* 16:135-171, 1923.
- HOLLOSZY J.O. and BOOTH F.W. Biochemical adaptation to endurance exercise in muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 38:273-291, 1976.
- HOPPELE H. Exercise-induced ultrastructural changes in skeletal muscle. *Int. J. Sport Med.* 7:187-204, 1986.
- HOPPELE H., ALTPETER E., WAGNER M., TURNER D.L., HOKANSON J., KÖNIG M., STALDER-NAVARRO V.P. and WEIBEL E.R. Cold acclimation and endurance training in guinea pigs: Changes in lung, muscle and brown fat tissue. *Respir. Physiol.* 101:183-188, 1995.
- HOPPELE H., HOWALD H., CONLEY K.E., LINDSTEDT S.L., CLAASSEN H., VOCK P. and WEIBEL E.R. Endurance training in humans: Aerobic capacity and structure of skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 59:320-327, 1985.

- HOPPELER H., LÜTHI P., CLAASSEN H., WEIBEL E.R. and HOWALD H. The ultrastructure of the normal human skeletal muscle. A morphometric analysis on untrained men, women, and well-trained orienteers. *Pfluegers Arch.* 344:217-232, 1973.
- HSIA C.C.W., HERAZO L.F., FRYDER-DOFFEY F. and WEIBEL E.R. Compensatory lung growth occurs in adult dogs after right pneumonectomy. *J. Clin. Invest.* 94:405-412, 1994.
- KAYAR S.R., HOPPELER H., HOWALD H., CLAASSEN H. and OBERHOLZER F. Acute effects of endurance exercise on mitochondrial distribution and skeletal muscle morphology. *Eur. J. Appl. Physiol.* 54:578-584, 1986.
- KEUL J., DICKHUTH H.H., LEHMAN H. and STAIGER J. The athlete's heart: hemodynamics and structure. *Int Sport Med.* 3: 33-43, 1982.
- KEUL J., DICKHUTH H.H., SIMON G. and LEHMANN M. Effect of static and dynamic exercise on heart volume, contractility and left ventricular dimensions. *Circ. Res.* 48:1162-1170, 1981.
- LINDSTEDT S.L., WELLS D.J., JONES J.R., HOPPELER H. and THRONSON H.A. Limitations to aerobic performance in mammals: Interaction of structure and demand. *Int. J. Sport Med.* 9:210-217, 1988.
- OBERHOLZER F., CLAASSEN H., MOESCH H. and HOWALD H. Ultrastrukturelle, biochemische und energetische Analyse einer extremen Dauerleistung (100Km-Lauf). *Schweiz. Zeitschr. Sportmed.* 24:71-98, 1976.
- PUNTSCHART A., CLAASSEN H., JOSTARNIDT K., HOPPELER H. and BILLETER R. mRNAs of enzymes involved in energy metabolism and mtDNA are increased in endurance trained athletes. *Am. J. Physiol.* 269:C619-C625, 1995.
- REINDELL H., KLEPZIG H. and MUSSHOFF K. Neuere Untersuchungsergebnisse über Beziehungen zwischen Grösse und Leistungsbreite des gesunden menschlichen Herzens, insbesondere des Sportherzens. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 82:613-619, 1957.
- RÖSLER K.M., CONLEY K.E., CLAASSEN H., HOWALD H., HOPPELER H. and GEHR P. Transfer effects in endurance exercise: Adaptations in trained and untrained muscles. *Europ. J. Appl. Physiol.* 54:355-362, 1985.
- ROMIZN J.A., COYLE E.F., SIDOSSIS L.S., GASTALDELLI A., HOROWITZ J.F., ENDERT E. and WOLFE R.R. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am. J. Physiol.* 265:E380-E391, 1993.
- SALTIN B., BLOMQUIST G., MITCHELL J.H. JOHNSON R.L. Jr., WILDENTHAL K. and CHAPMANN C.B. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation (Suppl. 7)* 38:1-78, 1968.
- SALTIN B. and GOLLNICK P.D. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In: L.D. Peachy, R.H. Adrian and S.R. Geiger (Eds.), *Handbook of Physiology: Skeletal Muscle*. Williams and Wilkinson, Baltimore, pp 555-631, 1983.
- VAN DER VUSSE G.J. and RENEMAN R.S. Lipid metabolism in muscle. In: L.B. Rowell and J.T. Shepherd (Eds.), *Handbook of Physiology, section 12: Exercise: Regulation and integration of multiple systems*. American Physiological Society, Oxford Press, New York, Chapter 21:952-994, 1996.
- VOCK R., HOPPELER H., CLAASSEN H., WU, D.X.Y., BILETER R., WEBER J.M., TAYLOR C.R. and WEIBEL E.R. Design of the oxygen and substrate pathways. VI. Structural basis of intracellular substrate supply to mitochondria in muscle cells. *J. Exp. Biol.* 199:1698-1697, 1996.
- WAGNER P.D., HOPPELER H. and SALTIN B. Determinants of maximal oxygen uptake. In: R.G. Crystal, J.B. West, E.R. Weibel and P.J. Barnes (Eds.), *The Lung*. Scientific Foundations, second edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Chapter 153, Vol. 2:2033-2041, 1997.
- WEBER J.M., BRICHON G., ZWINGELSTEIN G., McCLELLAND G., SAUCEDO C., WEIBEL E.R. and TAYLOR C.R. Design of the oxygen and substrate pathways. IV. Partitioning energy provision from fatty acids. *J. Exp. Biol.* 199:1667-1674, 1996.
- WEBER J.M., ROBERTS T.J., VOCK R., WEIBEL E.R. and TAYLOR C.R. Design of the oxygen and substrate pathways. III. Partitioning energy provision from carbohydrates. *J. Exp. Biol.* 199:1659-1666, 1996.
- WEIBEL E.R., TAYLOR C.R., HOPPELER H. The concept of symmorphosis: A testable hypothesis of structure-function relationship. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10357-10361, 1991.